

뇌경색과 뇌내출혈로 발현한 베게너 육아종증 1예

연세대학교 의과대학 류마티스내과학교실

하유정 · 이광훈 · 정상윤 · 박현성 · 이수곤 · 박용범

= Abstract =

A Case of Wegener's Granulomatosis Presenting with Cerebral Infarction and Intracerebral Hemorrhage

You Jung Ha, Kwang Hoon Lee, Sang Youn Jung, Hyun Sung Park,
Soo-Kon Lee, Yong-Beom Park

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Wegener's granulomatosis is a multisystem necrotizing vasculitis that primarily involves the upper and lower respiratory tract and kidneys but can affect almost any organ, including the central nervous system. Cerebral infarction and intracerebral hemorrhage are rare neurologic complications of Wegener's granulomatosis. We report on a 52-year-old male patient with Wegener's granulomatosis presenting with a cerebral infarction and subsequent intracerebral hemorrhage. He was successfully treated with high dose corticosteroid and cyclophosphamide.

Key Words: Wegener's granulomatosis, Cerebral infarction, Intracerebral hemorrhage

서 론

베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)은 전신적인 소혈관을 침범하는 혈관염의 하나로서 조직학적으로 괴사성 육아종성 혈관염을 특징으로 하는 드

문 질환이다. 베게너 육아종증은 주로 코, 부비동 등의 상기도나 폐 및 신장을 흔히 침범하나 신경학적인 증상도 22~54%에서 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다 (1-3). 신경학적인 증상은 말초 신경 증상이 대부분으로 베게너 육아종증에 연관된 중추 신경계 증상은 흔하지 않으며 이전 연구에 따르면 7~

<접수일 : 2010년 1월 14일, 수정일 : 2010년 4월 21일, 심사통과일 : 2010년 4월 26일>

※통신저자 : 박 용 범

서울시 서대문구 신촌동 성산로 250

연세대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Tel : 02) 2228-1967, Fax : 02) 393-5420, E-mail : yongbpark@yuhs.ac

11% 정도에서 나타날 수 있다고 보고되어 있다 (1,2,4). 특히 중추 신경계 증상으로 뇌내 출혈이나 뇌경색이 나타난 경우는 극히 드물게 보고되어 있다.

국내에서는 아직 베게너 육아종증에 연관된 뇌내 출혈이나 뇌경색이 보고된 바 없다. 저자들은 이전 부비동염의 과거력이 있던 환자에서 뇌경색과 뇌내 출혈이 나타나 베게너 육아종증을 진단받은 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

52세 남자 환자가 내원 12시간 전 발생한 우측 쇄약감과 구음장애를 주소로 내원하였다. 과거력상 내원 1년 전 만성 부비동염으로 개인병원에서 결핵성 또는 진균성 부비동염이나 악성 종양 의심하에 두 차례 조직 검사 시행받았으나 만성 활동성 염증 이외에 특이 소견 없어 보존적 치료하면서 경과 관찰 중이었다. 또한 6개월 전 고혈압 진단받고 1달 전부

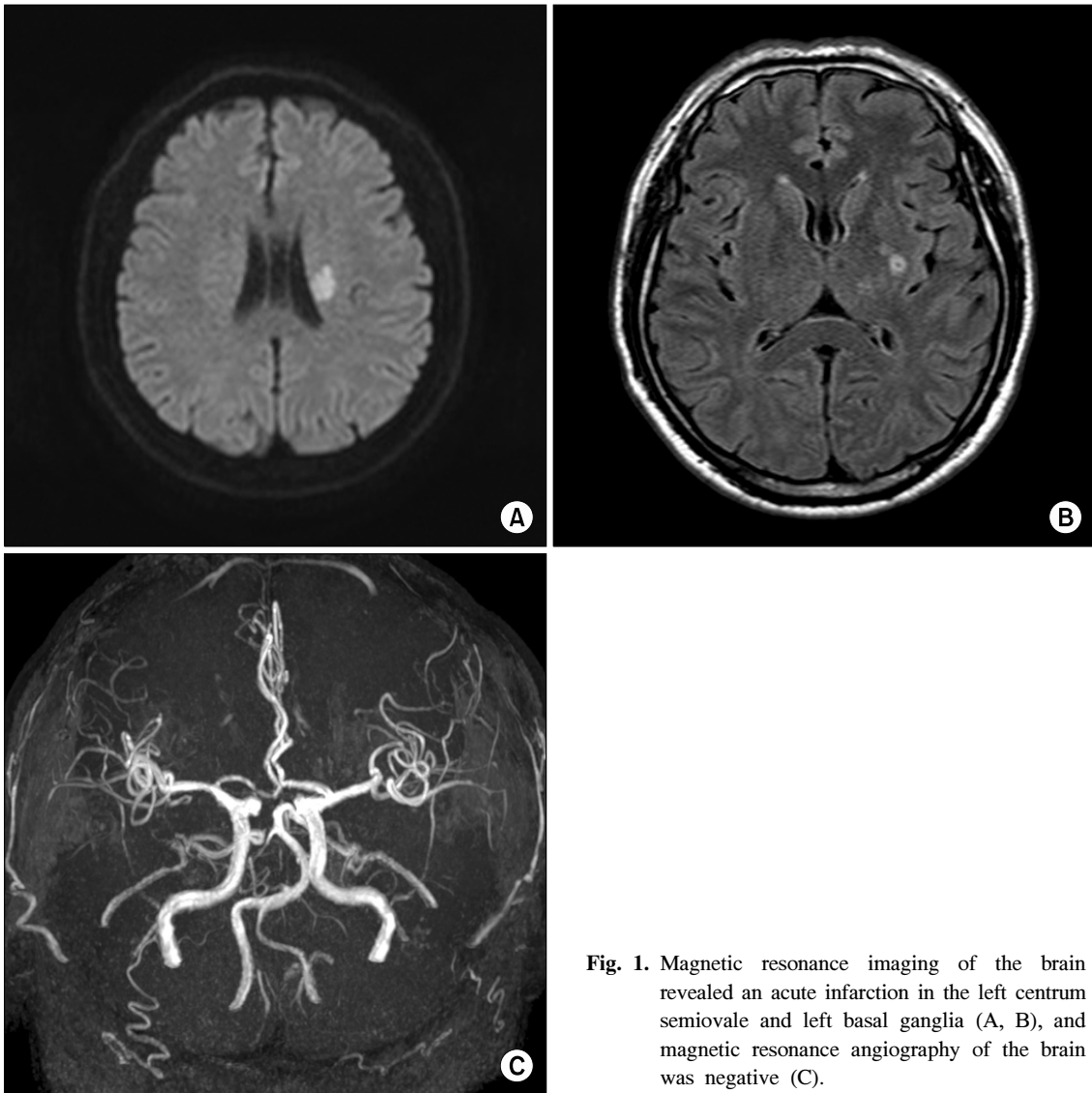


Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain revealed an acute infarction in the left centrum semiovale and left basal ganglia (A, B), and magnetic resonance angiography of the brain was negative (C).

터 고혈압약 투약 중이었다. 환자는 내원 12시간 전 오른손과 오른다리에 힘이 없는 것을 느꼈으나 대수롭지 않게 생각하고 있던 중 점차 쇠약감 진행되고 구음장애 발생하여 내원하였다.

30갑년의 흡연력이 있었으며, 가족력에서 특이 사항 없었다. 진찰 소견에서 혈압은 158/110 mmHg, 맥박수 분당 100회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.9°C 이었고, 의식은 명료하였으며 급성 병색을 보였다. 피부 진찰상 특이 이상 없었고, 결막 및 공막은 정상이었으며, 경부 진찰상 만져지는 종물은 없었다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었고 심음도 정상이었다. 복부 진찰에서도 만져지는 종물이나 압통, 반사통은 없었다. 신경학적 진찰에서 오른쪽 상지와 오른쪽 하지의 운동등급은 4등급으로 악화되어 있었고 감각감소가 관찰되었다.

말초혈액 검사에서 백혈구 12,750/uL (과립구 67%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 489,000/uL이었다. 적혈구 침강속도는 84 mm/hr (정상치: 0~15 mm/hr), C-반응 단백질(CRP)은 21.7 mg/L (정상치: 0~8 mg/L)였다. 소변 검사상 비중 1.025, pH 6.0, 잠혈 반응 3가 양성, 적혈구 many/HPF, 단백뇨 1가 양성이었다. 생화학 검사에서 BUN 21.5 mg/dL, creatinine 1.35 mg/dL, 총 단백질 7.2 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 15 IU/L, ALT 15 IU/L이었다. 혈액응고검사서 PT 11.9초, aPTT 31.9초이었다.

단순 흉부 X-선 검사와 심전도는 정상이었고, 뇌 자기 공명 영상 촬영에서 좌측 난형중심(centrum semiovale)과 좌측 기저핵(basal ganglia)에서 급성 뇌경색에 합당한 소견을 보였고 전두엽과 측두엽 경질막의 조영 증강이 관찰되었으며, 자기공명혈관조영 검사에서 특이 이상 소견 보이지 않았다(그림 1). 뇌경색의 이차적인 원인 배제하기 위해 시행한 심초음파와 심장 전산화단층촬영에서 특별한 이상 소견은 보이지 않았다.

환자는 급성 뇌경색 진단하에 신경과로 입원하여 혈압 조절, aspirin과 clopidogrel 투여하면서 경과 관찰하던 중 발열 지속되고 내원 7일째 환자 극심한 두통 호소하며 의식이 혼수상태로 저하되었다. 응급으로 시행한 뇌 전산화단층촬영에서 우측 전두엽의 급성 뇌내 출혈 소견이 관찰되었다(그림 2). 환자는 기도삽관 후 중환자실에서 혈압 조절, mannitol로 뇌

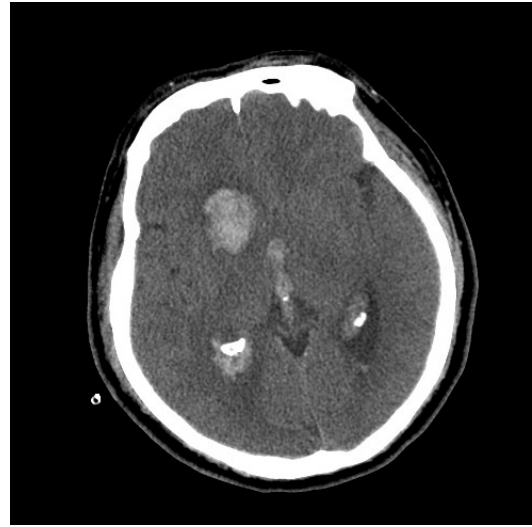


Fig. 2. Brain computed tomography scan showed acute intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe, extending into the ventricles.

압 조절하며 보존적 치료를 시행받았으며 불명열, 재발성 부비동염의 과거력, 소변검사 이상 등으로 류마티스 질환에 대한 검사를 시행하였다.

면역혈청검사서 류마티스인자 음성, 항핵항체 음성이었으나, c-ANCA 양성, p-ANCA 음성이었다. 효소면역 측정법 검사서 항-proteinase-3 (PR-3) 항체는 131.1 U/mL (정상치: 0~20 U/mL)로 증가되어 있었고 항 myeloperoxidase (MPO) 항체는 정상 범위였다. 부비동 전산화단층촬영에서 부비동과 비강 내에 전반적인 폴립모양의 점막 부종과 침윤이 관찰되어 만성 육아종성 질환이 의심되는 소견이 보였다(그림 3). 외부 병원에서 1년 전 부비동염 수술시 시행한 부비동 조직 검사 병리 소견을 재검토한 결과 경계가 불분명한 산란된 괴사 조직과 미세농양이 상피모양조직구(epithelioid histiocyte)와 거대 세포에 둘러 싸인 모양을 보여 베게너 육아종증에 합당한 소견 보였다. 임상적으로 베게너 육아종증에 동반된 중추 신경계 증상으로 판단되어 내원 8일째부터 스테로이드 충격 요법(methylprednisolone 1,000 mg/일) 3일간 시행하고 이후 prednisolone 60 mg/일 투여하면서 환자 의식상태 호전되어 내원 10일째 발관 시행하였다. 이후 다시 고열 발생하였고 중심정맥 카



Fig. 3. Paranasal sinus computed tomography showed polypoid mucosal swelling and infiltration in the entire sinonasal cavity and an irregular infiltrative lesion in the right inferomedial orbit, suggesting chronic granulomatous disease involvement (A: transverse view, B: coronal view).

테터에 연관된 methicillin-내성 혈장응고효소 음성 포도구균(*Staphylococcus epidermidis*) 패혈증 동반되어 면역억제제는 추가하지 못하고 정맥 항생제(teicoplanin) 2주간 투여하였다. 패혈증이 치료된 이후 경구 cyclophosphamide 100 mg/일 시작하였고 신체 상태가 호전되었다. 치료 2달 후 추적 관찰한 부비동 전산화단층촬영에서 상악동과 사골동의 점막 부종과 침윤성 병변은 모두 호전된 소견 보였으며, 항-PR3 항체 역가도 35.3 U/mL로 감소하였다. 현재 치료 6개월째 프레드니솔론 7.5 mg/일까지 감량하였고 cyclophosphamide 병용하면서 재발없이 외래에서 정기적으로 추적 관찰 중이다. 향후 경과 관찰하면서 스테로이드 감량하며 면역억제제의 유지나 교체를 고려 중이다.

고 찰

베게너 육아종증은 아직 원인이 명확히 밝혀지지 않은 드문 질환으로 주로 상기도와 하부 호흡기계의 괴사성 혈관염과 육아종성 병변, 또는 사구체 신염을 특징으로 한다 (1,5). 베게너 육아종증에서 신경계 침범은 환자의 22~54% 정도에서 나타나는 것

로 보고되어 있으며, 그 중 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex) 같은 말초신경계 침범이 가장 많은 원인을 차지한다 (1-3,6). 하지만 중추신경계 침범도 약 9%의 환자에서 나타날 수 있으며, 중추신경계 침범의 양상은 비강과 부비동의 육아종이 주변의 인접한 중추신경계로 침범하는 경우, 단독으로 떨어져 있는 중추신경계(대뇌실질, 뇌막, 뇌신경, 측두골 등)에 육아종성 병변이 발생하는 경우, 혈관염의 경우 등 크게 3가지로 나뉜다 (6). 이 중 중추신경계 혈관염은 뇌출혈이나 혈전을 일으킬 수 있다.

베게너 육아종증에서 뇌혈관 사고(cerebrovascular accident)의 발생률은 상대적으로 낮은 것으로 보고되어 있다. 이전 보고에 따르면 약 3.4~9%의 환자에서 뇌혈관 사고가 발생하였고 이에 뇌내출혈, 지주막하 출혈, 뇌실내출혈, 혈전에 의한 뇌경색 등이 있었다 (4,6). 그 중에 뇌혈관 사고가 초기 증상으로 발현하여 베게너 육아종증을 진단한 예는 많지 않으며 (7-10), 뇌경색과 뇌내 출혈이 동시에 나타난 예는 환자 사후에 부검으로 확인한 예가 두 예 있었으나 실제 환자에서 베게너 육아종증에 의한 중추신경계 침범으로 판단한 후 성공적으로 치료된 예는 아직 없었다 (6,11). 또한 국내에서는 베게너 육아종

증이 중추신경계 증상으로 발현한 예는 아직 보고된 바 없다.

베게너 육아종증에 동반된 뇌출혈 환자 18명을 분석한 바에 따르면 남자 환자가 18명 중 15명으로 많은 것을 볼 수 있었고, 11명에서만 스테로이드를 비롯한 면역억제 치료를 시행받았다. 그 중 8명은 사망하였으며 일부는 치료받지 못한 채 사망하였고 부검으로 진단이 확인되었다. 사망한 8명 중 5명은 스테로이드를 사용하였음에도 불구하고 사망하였다 (12). 일반적으로 베게너 육아종증은 남녀에서 비슷한 비율로 발생하는 것으로 알려져 있지만 (1), 이전 보고에 따르면 베게너 육아종증에 동반된 뇌혈관 사고는 남자에서 많았는데 본 예도 남자였다 (12,13). 아직 보고된 환자 수가 많지 않아서 베게너 육아종증에 동반된 뇌혈관 사고는 남자에서 주로 나타난다고 하기는 어렵지만, 호르몬 영향이 베게너 육아종증의 뇌혈관 사고의 발병에 관여하는지 여부는 향후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

본 환자에서 뇌혈관 자기공명 혈관조영술으로는 중추신경계 혈관염의 특징적인 병변을 찾을 수 없었는데, 이는 이전에 보고된 증례들의 결과와 일치하는 소견이다. 베게너 육아종증은 전형적으로 직경 50~300 μ m의 소혈관을 침범하기 때문에 일반적인 혈관조영술이나 자기공명 혈관조영술로 볼 수 있는 민감도 이하이므로 대부분의 환자에서 혈관조영술상 혈관염의 병변을 발견하지 못했다 (4,7,12). 따라서 중추신경계 증상이 나타나는 경우에는 임상적으로 뇌 이외의 부위에 혈관염의 활동성 병변이 있거나 면역억제 치료에 대한 반응 등을 고려하여 간접적으로 증명해야 한다. 본 환자에서는 조직학적으로 뇌 조직의 혈관염 소견을 확인할 수는 없었지만 혈소판 감소증이나 혈액 응고 장애 같은 다른 가능한 뇌출혈의 원인이 없었고 또한 스테로이드 충격 요법에 임상적으로 호전이 있었던 부분을 고려할 때 임상적으로 베게너 육아종증에 의한 뇌혈관 증상으로 판단하였다.

일반적으로 베게너 육아종증의 치료로 고용량 스테로이드와 cyclophosphamide 병합치료를 하고, 관해가 유도되면 cyclophosphamide 대신 다른 면역억제제를 대체해서 사용할 수 있다 (1,14). 베게너 육아종증에 동반된 뇌혈관 사고에서 1990년대 이전의 보고

들은 진단이 늦어지고 제대로 치료를 받지 못해 치명적인 결과를 초래한 예가 많았으나 1990년대 이후의 보고들은 스테로이드와 면역억제제를 사용하면서 비교적 좋은 치료 효과를 보이고 있다. 한 보고에서는 스테로이드와 cyclophosphamide를 사용하던 중에 뇌출혈이 발생하여 rituximab을 사용하여 좋은 효과를 본 바 있다 (12). 아직 환자가 드물고 임상 양상이 다양하기 때문에 베게너 육아종증에 연관된 뇌혈관 사고는 어떻게 치료하는 것이 좋은지 명확히 정립되어 있지는 않지만, 빠른 시간 내에 베게너 육아종증을 진단하여 스테로이드와 면역억제제를 지체 없이 투여하면 좋은 치료 효과를 얻을 수 있을 것이라 생각된다.

베게너 육아종증은 진단과 치료가 늦어지면 치명적인 결과를 초래할 수 있는 질환으로, 베게너육아종증이 의심되는 임상소견이 있다면 신속히 검사를 진행하여 진단에 이르는 것이 중요하다. 본 증례에서와 같이 뇌혈관 사고가 있는 환자에서 재발되는 부비동염과 같은 상기도 염증의 과거력이 있고 소변 검사상 혈뇨나 단백뇨, 불명열 등이 동반된 경우 소혈관 혈관염의 가능성을 고려하고 검사를 진행해 보아야 할 것이다.

요 약

베게너 육아종증은 주로 상기도 및 폐와 신장을 침범하는 질환으로 중추 신경계 증상은 초기 증상으로 드문 편이다. 저자들은 이전 부비동염의 과거력이 있던 환자에서 뇌경색과 뇌내 출혈이 나타나서 베게너 육아종증을 진단하고 치료하여 증상의 호전을 보인 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
- 2) de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis.

- Arch Neurol 2001;58:1215-21.
- 3) Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:54-65.
 - 4) Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
 - 5) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
 - 6) Drachman DA. Neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963;8:145-55.
 - 7) Cruz DN, Segal AS. A patient with Wegener's granulomatosis presenting with a subarachnoid hemorrhage: case report and review of CNS disease associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 1997; 17:181-6.
 - 8) Nardone R, Lochner P, Tezzon F. Wegener's granulomatosis presenting with intracerebral hemorrhages. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:81-2.
 - 9) Takei H, Komaba Y, Kitamura H, Hayama N, Osawa H, Furukawa T, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:274-8.
 - 10) Granziera C, Michel P, Rossetti AO, Lurati F, Raymond S, Bogousslavsky J. Wegener granulomatosis presenting with haemorrhagic stroke in a young adult. *J Neurol* 2005;252:615-6.
 - 11) Kinney VR, Olsen AM, Hepper NG, Harrison EG Jr. Wegener's granulomatosis. Report of two cases and brief review. *Arch Intern Med* 1961;108:269-78.
 - 12) Memet B, Rudinskaya A, Krebs T, Oelberg D. Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab. *J Clin Rheumatol* 2005;11:314-8.
 - 13) Kishimoto M, Arakawa KC. A patient with Wegener granulomatosis and intraventricular hemorrhage. *J Clin Rheumatol* 2003;9:354-8.
 - 14) Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.